

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.035>

肝内胆管癌常见分型方法及诊治回顾

李昊昱 综述 李俊, 沈锋 审校

(海军军医大学附属东方肝胆外科医院肝外四科, 上海 200438)

[摘要] 肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)的分型, 通常根据解剖位置、生长方式、微观特征和细胞起源等进行。近来, 依据组织学特征和细胞起源, ICC被分为胆管型和细胆管型两种亚型。几种常用的ICC的分型包括块状型、管周浸润型及管内生长型等, 其中胆管型ICC肿瘤细胞富含黏蛋白, 细胞基质丰富, S100P和TFF1多呈阳性, 而细胆管型ICC肿瘤细胞内, 无黏蛋白, CD56、N-钙黏蛋白以及CRP多呈阳性。

[关键词] 肝内胆管癌; 分型; 诊断; 治疗

Retrospect of common typing methods and diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma

LI Haoyu, LI Jun, SHEN Feng

(Department of Hepatic Surgery IV, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200438, China)

Abstract The various classification schemes of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) based on anatomic location, macroscopic growth pattern, microscopic features, and cell of origin are out-lined. Until recently, ICC were classified into two subtypes, bile duct type and cholangiolar type based on histological features and cell of origin. Some classifications of ICC include mass forming, periductal infiltrating, and intraductal. Tumor cells of bile duct type ICC contain mucin and abundant desmoplastic stroma, and are often positive for S100P and TFF1, which of cholangiolar type ICC contain no mucin, and are often positive for CD56, N-cadherin and CRP.

Keywords intrahepatic cholangiocarcinoma; classification; prognosis; therapy

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是肝内胆道系统最常见的肿瘤。ICC病因多种多样, 异质性也非常明显。ICC有多种定义、分型标准以及基于分子基础的研究。ICC发病率

在全世界范围差别很大。发病率最高的是亚洲(泰国东北部), 高达80/100 000^[1], 而美国发病率则较低, 为(0.72~1.67)/100 000^[1-3]。有研究^[4]表明: 1992~2000年, ICC在美国发病率每年递增

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-21

通信作者 (Corresponding author): 沈锋, Email: shenfengehbh@sina.com

基金项目 (Foundation item): 上海市科委医学引导项目 (18411968900)。This work was supported by Medical Guidance Program of Science and Technology Commission of Shanghai, China (18411968900).

4%；另一项研究^[5]也表明：2000年ICC和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在美国的发病率是1976年的两倍。这一上升趋势在世界范围内似乎也存在^[6-7]。

胆管癌发病大多与慢性炎症和刺激有关，而ICC作为胆管癌的一个特殊类型，其危险因素包括肝内胆石病、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、慢性非酒精性肝病、肥胖及吸烟等。多种多样的致病因素，使对于ICC的诊治产生了诸多困难。

1 常见分型方法

由于胆管癌异质性高，发病位置多变，因而在临床中有许多分型的方法，但多种分型方法也在一定程度混淆了病变性质的精确鉴别^[8]。常见的ICC分型，可以根据解剖位置、肿瘤生长方式、微观特征以及细胞起源几种方法来进行。

1.1 根据解剖位置 / 肿瘤生长方式分型

根据欧洲肝脏研究协会发布的指南，胆管癌应分为ICC，门周胆管癌(或称远端ICC)，而不建议使用“Klatskin”(肝门部胆管癌)及“肝外胆管癌”的说法^[1]。ICC起源于肝实质组织，出现在二级分支胆管和外周分支胆管中，可以通过肿瘤生长方式进一步分为肿块型、管周浸润型和管内生长型^[9]，也可见混合生长型。肿块型占大多数，管周浸润型和管内生长型则较少。肿块型通常在肝实质内具有明确的边界，切面灰色或灰白色，质地坚固，可有肝内转移或聚结病变；管周浸润型ICC会顺着胆道扩散，导致胆道狭窄；而管内生长型ICC的特征在于扩张导管内的乳头状或结节性病变。混合生长类型则是在一个肿瘤内可见一种以上的生长模式。WHO认可这几种亚型，但美国癌症协会/国际抗癌联盟(American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control, AJCC/UICC)和美国病理学家协会(College of American Pathologists, CAP)仅认可肿块型和管周浸润型(或块状/管周浸润混合型)，对于管内生长型则予以否认，造成分型的再次混乱。

1.2 根据微观特征分型

从组织学来看，胆管癌是小胆管或腺体形成的腺癌。通常，腺癌根据分化程度，可分为高、中、低分化，还存在很少数的变异分化包括鳞状、腺鳞状、黏液状、印戒细胞癌、透明细胞

癌、未分化癌、淋巴上皮癌、黏液样癌和肉瘤等。WHO将ICC的恶性上皮肿瘤分为4类：ICC、侵袭性导管内乳头状瘤、侵袭性黏蛋白囊瘤、肝细胞-胆管细胞混合癌；但AJCC第7版中将其修正为胆管癌、胆管囊腺瘤、肝细胞-胆管细胞混合癌及高分化神经内分泌瘤；在AJCC第8版以及CAP 2018版中又进行了修正，分为ICC、侵袭性导管内乳头状瘤、侵袭性黏蛋白囊瘤、肝细胞-胆管细胞混合癌及低分化神经内分泌瘤。近来，ICC根据组织学特征被分为两种亚型，一种具有细胆管或胆小管(胆小管细胞)特征，肿瘤细胞为立方状寡嗜酸性胞质，构成小的无黏蛋白的腺体组织；另一种则具有大胆管特征，肿瘤细胞为柱状，构成基质丰富的大腺体组织。经验证，这种方法在临床病理学、分子学及治疗方法选择方面均具有意义^[10-13]。

1.3 根据细胞起源分型

众所周知，胆管癌可起源于不同的细胞，包括位于赫林氏管中的肝干细胞和胆管周围腺体中的干细胞(胆道干细胞/祖细胞)^[14]。人类肝脏干细胞可以分化为肝细胞和胆管细胞，因此其肿瘤可进一步分化为多种表型，例如肝内和肝外胆管周围腺体中的胆道干细胞/祖细胞可分化出产黏蛋白的肿瘤细胞。有些研究^[14-16]认为：依据细胞起源的胆管癌分型与依据微观特征的胆管癌分型在一定程度上存在相似性。

2 新的组织学亚型分型方法

近年来，有文献^[11]提出ICC可基于肿瘤的组织学特征进一步细分为胆管型(bile duct type)和细胆管型(cholangiolar type)两种亚型。胆管型ICC的肿瘤细胞形态类似于胆管细胞：富含黏蛋白的高柱状细胞，在胆管腔内形成大腺体，通常含有丰富的促纤维母细胞基质^[10-13,15]；细胆管型ICC的肿瘤细胞形态与胆小管细胞类似：内含少量嗜酸性或双嗜性细胞质的立方细胞，通常形成小的单腺体或联合形成腺体，内无黏蛋白^[10-13,15,17]。细胆管型ICC与慢性肝病/肝硬化(尤其是病毒性肝炎)关系密切，而胆管型ICC则与慢性胆道疾病、胆道前驱损伤以及肝内胆管结石(尤其是美国以外地区)等因素更相关。细胆管型ICC通常为块状型生长，中央有瘢痕状纤维化，而胆管型ICC生长方式多样，且相较细胆管型ICC来看，黏蛋白含量更多、分化更差，神经侵袭和淋巴结转移也更多。

在ICC中, CK7和CK19为阳性, 而CDX2和CK20为阴性。尽管CK20⁺, CDX2⁺和CK7⁻可以帮助鉴别转移性结肠癌, 但仍无法鉴别胆管癌与胰管腺癌和上消化道肿瘤。一些研究^[11,13,15]显示: 上述两种组织学亚型具有明显的免疫组织化学和分子谱差异。胆管型ICC中, S100P和TFF1呈阳性^[10-11,13,15], 而细胆管型ICC中, CD56(神经细胞黏附分子)、N-钙黏蛋白^[10-11,15,17]以及C-反应蛋白呈阳性^[13,18]。但是, 根据免疫组织化学分型也有一定漏洞, 如在细胆管型中, CD56/N-钙黏蛋白的阳性率在50%~77%^[10-11,17], 而在胆管型中S100P/TFF1阳性率也只有56%~79%^[10-11], 因而会有两种免疫组织化学检测均为阴性的ICC, 这对于分型也造成了一定干扰。2016年, Hayashi等^[10]的研究显示: 用Alcian blue(pH=2.5)染色法进行黏蛋白增加量的测定, 仅有4%的误差; 而另一项研究^[13]则发现: 有胆管细胞分化的ICC中很大一部分(45%)存在胞内黏蛋白量增加。虽然这一方法目前尚未广泛使用, 但通过免疫表型对ICC进行分型可能在未来成为ICC分型检测和选择靶向治疗方法的重要手段。

近来, 关于ICC中关键基因突变方面的研究取得了重大进展, 最重要的发现就是ICC中IDH1和IDH2错义突变的检测^[19-25]。这些突变存在于低级别胶质瘤、胶质母细胞瘤和急性髓性白血病中, 而不存在于上皮细胞中。重要的是, ICC中存在的IDH突变等位基因(*IDH1*^{R132C}和*IDH2*^{R172K/S})与胶质瘤和急性髓性白血病中发现的(*IDH1*^{R132H}和*IDH2*^{R140Q})并不相同^[21,26]。据报道, ICC已知的基因突变包括*KRAS*, *BRAF*, *TP53*突变; *ARID1*, *ABAP1*和*PBRM1*的失活突变; 还有*PBRM1*和*FGFR2*的易位突变^[21-22,24,27-30]。有趣的是, ICC两种亚型之间的分子突变也存在差异。在细胆管型ICC中, IDH1/2突变和*FGFR2*易位发生率分别为17%~40%和11%^[10,11,19], 而在胆管型ICC中, *KRAS*突变发生率为20%~29%^[10-11,17,27,31]。ICC中许多基因突变具有可指向性, 这些也成为潜在的治疗靶点, 为下步进行靶向治疗提供了有利条件。

3 诊断和鉴别诊断

3.1 精确诊断

肝中如果有腺癌组织, 尤其是其他肝组织未发生硬化时, 极有可能是转移性肿瘤。如果癌细

胞富含黏蛋白或有大胆管特征, 那么原发灶可以排除胰腺和上消化道。但是, 免疫组织化学对于鉴别这些种类的肿瘤并无帮助, 而需要借助病史和影像学检查来排除转移。如果腺癌非黏液性且具有更多的小梁或嵌套状外观, 那么原发乳腺癌成为了重要的诊断考虑因素, 而且幸运的是, 乳腺癌的免疫组织化学对于明确诊断很有帮助。

在许多医院中, 仅用MRI检查来诊断HCC, 因为如果肿块符合高信号、动脉期信号增强、门脉期和延迟期明显衰退的特征, 则具有高度特异性^[32]。如果MRI检查结果不典型或者不明确, 肝活检成为进一步确诊的首选, 但活检也具有一定的误差, 因为尽管可以通过活检诊断出HCC或ICC, 但有些肿瘤可能是混合型或者是特征不明确。免疫组织化学有助于鉴别单个肿瘤中的肝细胞倾向(精氨酸酶-1, HepPar-1, CK19)和胆管细胞倾向(CK7, CK19), 但容易误判, 真正确诊还应依赖于细胞形态学特征。白蛋白的原位杂化有助于支持肝细胞诊断, 但这一表现在ICC中可能存在假阳性^[33-34]。

3.2 肝细胞-胆管细胞混合癌

HCC和ICC混合型原发性肝癌发生率很低, 只有不到1%。众所周知, 胆管细胞癌和HCC来自不同的细胞起源, 最新的WHO消化系统分类方法提出了肝细胞-胆管细胞混合癌, 也是由于两种癌症均起源于肝祖细胞。根据WHO 2010版分类标准, 肝细胞-胆管细胞混合癌可分为两大类, 一类是经典类型, 另一类则可依据干细胞特征区分为3种亚型: 典型亚型, 中间亚型和胆管细胞亚型。尽管这种分型方法具有可重复性, 但显著的组织学多样性和组织学亚型间复杂的相互混合使得肿瘤分型困难重重, 且这种分型方法所分出的各亚型间生存情况并无显著差异^[35]。由于混合性肿瘤具有异质性且难以分类, 一些国际病理学家、影像学专家及临床医师组成的团队共同提出了专家共识^[36]: 非典型HCC或ICC的原发性肝癌可分为3种类型: 肝细胞-胆管细胞混合癌(同时具有肝细胞和胆管细胞特征, 在同一瘤体内混合生长或各自独立生长)、中间细胞癌(仅由“中间细胞”构成)和胆管细胞癌。

3.3 其他组织学特征类似 ICC 的病变

除典型的ICC病变以外, 还有一些组织学特征, 类似ICC病变, 包括良性胆管增生、上皮样血管瘤以及沿胆管扩散的转移瘤。有些组织如包

膜被覆的小胆管或胆管腺瘤类似胰腺癌转移灶,但这些组织通常很小,在影像学检查中也不会呈恶性肿瘤特征,仅在手术中取到这类组织才会影响诊断结果。此外,萎缩的肝实质(节段性萎缩)形成肿块,通常有被膜包裹,其中富含小胆管,也易误诊为ICC,但这种病变除典型的胆管增生外,还包括血管增厚、胆管囊肿和质地改变,可与ICC鉴别。

肝上皮样血管瘤是一种罕见的恶性肿瘤,通常在无诱因下偶然检出,但会像ICC一样出现多种肝脏病变,还会发生肝内转移。上皮样血管瘤中,肿瘤细胞排列成短链状、黏性巢状或乳头型簇状,被黏液样或纤维化基质包绕,可以侵袭正常组织包括肝细胞和胆管,侵袭血管(大/小血管)也很常见。如果在肝活检组织中取样,上皮细胞可类似于ICC、转移性肿瘤、HCC和血管肉瘤,而其他辅助检查可以确诊上皮样血管瘤。免疫组织化学检测显示:上皮样血管瘤细胞对于内皮标志物如CD31和ERG1呈阳性,有些血管瘤细胞也对一种新发现的、高度敏感性和特异性的上皮样血管瘤标志物CAMTA阳性^[37]。这些肿瘤中存在可以通过荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测出的易位:90%中存在WWTR1-CAMTA1易位,还有少部分病例中有YAP1-TFE3易位^[38-40]。

一些通过胆管扩散的转移瘤也类似于ICC,尤其是管内生长型ICC。一项研究^[41]指出:4.5%的转移性结肠癌中存在胆管侵犯,但在非结肠癌中仅有0.8%;侵及大胆管的有56%,小胆管为44%,这些胆管侵犯的病例中有21%与胆管细胞癌很相似。因此,应当注意结肠癌肝转移侵袭胆管与ICC的鉴别。

4 ICC 的分期

第7版AJCC肿瘤分期中对ICC的分期基于肿瘤单发或多发以及是否有血管侵犯。第8版AJCC分期(以及2018年CAP肿瘤指南)使用了相同的方法,但为T分期加了肿瘤尺寸的标准。新版分期也修改了T3和T4的标准,使其与胃肠道肿瘤分期标准(T3期穿透内脏腹膜, T4期侵入临近脏器包括结肠、十二指肠、胃、胆总管、肝门淋巴结、腹壁、膈肌)保持一致。另外,胆管侵犯不再是T分期的一部分,因为这只是一种生长模式,而与生存转归关系不明。区域淋巴结分期没有变化(基于转移是否存在而为N0或N1)。

5 治疗及潜在靶点

由于缺乏早期诊断以及治疗方法,胆管癌预后很差,中位生存期仅有24个月^[42]。手术是一种治疗选择,但对早期ICC效果较为明显。手术后,还有包括切缘、肿瘤数目(单发或多发)、血管侵犯以及是否存在淋巴结转移等多个影响患者生存的因素,其中是否存在淋巴结转移被认为是影响预后的最关键因素^[43]。

现在已经有了许多关于治疗和患者管理的指南^[44]。有些指南将肿瘤分为可行手术治疗和不可行手术治疗两类。对于不可手术切除的肿瘤(通常为原位晚期或存在转移),不予治疗的中位生存期只有3.9个月^[45]。虽然肝移植可以作为一种治疗选择^[44,46],但许多不可手术的病人选择接受多种化学治疗和/或放射治疗的综合治疗。有些文献对于原位晚期或转移性胆管癌,推荐应用吉西他滨联合顺铂进行化疗^[47-48]。尽管药物联用延长了单用吉西他滨患者的生存期,但中位生存期仍只有1年左右^[47]。

现在已经有一些ICC的局部治疗方法,例如经动脉化疗栓塞,经动脉放疗性栓塞,以及射频消融等。尽管治疗有一定效果,但仍需关键性的研究来确认其疗效,并将其纳入现存的治疗指南中^[49]。辅助性放疗在胆管细胞癌中尚未明确其效果,但放射治疗结合化学治疗已被建议用于切缘阳性和淋巴结阳性的ICC中^[43]。

据已有基因组研究^[50-51]证明:胆管癌发病与基因发生突变或功能障碍有关,其中一些病变基因可靶向定位。尽管一些现有的针对多种分子通路的临床试验没有或仅有很小的生存收益,但靶向治疗仍然在治疗胆管癌方面表现出了前景。

6 结语

一个准确的ICC分型,应该要符合ICC的疾病特点,纳入最重要的疾病特征,反映出不同分型的致病高危因素及预后,在一定程度上能够指导治疗方法的选择,还要基于准确合理的病例选择和统计学技术方法。对已建立的分型系统进行外部验证,特别是应用来自不同地区和种族的数据,对于消除偏倚和检验模型的普适性很有帮助。

精准的分型和预后模型可以帮助临床医生评估病人的预后,确定个体化治疗和辅助治疗方案。对于未来而言,ICC分型有助于实现个体化治

疗,但在多数肿瘤病人来看,不同分型的肿瘤治疗,可选择的治疗手段依然单一,无法实行有效的针对性靶向治疗,基于分子层面的靶向治疗手段匮乏也是巨大的局限性根源因素之一,还需要进一步的研究与开发。

参考文献

1. Bridgewater J, Galle P, Khan S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(6): 1268-1289.
2. Altekruse S, Petrick J, Rolin A, et al. Geographic variation of intrahepatic cholangiocarcinoma, extrahepatic cholangiocarcinoma, and hepatocellular carcinoma in the United States[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120574.
3. Tyson G, Ilyas J, Duan Z, et al. Secular trends in the incidence of cholangiocarcinoma in the USA and the impact of misclassification[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(12): 3103-10.
4. Welzel T, Mcglynn K, Hsing A, et al. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(12): 873-875.
5. Mcglynn K, Tarone R, El-Serag H. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(6): 1198-1203.
6. Alvaro D, Crocetti E, Ferretti S, et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma in Italy[J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(7): 490-495.
7. Wood R, Brewster D, Fraser L, et al. Do increases in mortality from intrahepatic cholangiocarcinoma reflect a genuine increase in risk? Insights from cancer registry data in Scotland[J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(14): 2087-2092.
8. Cardinale V, Bragazzi M, Carpino G, et al. Cholangiocarcinoma: increasing burden of classifications[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2013, 2(5): 272-280.
9. Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003, 10(4): 288-291.
10. Hayashi A, Misumi K, Shibahara J, et al. Distinct clinicopathologic and genetic features of 2 histologic subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(8): 1021-1030.
11. Liao J, Tsai J, Yuan R, et al. Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: etiological, clinicopathological, and molecular features[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(8): 1163-1173.
12. Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, et al. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept[J]. *World J Hepatol*, 2010, 2(12): 419-427.
13. Rhee H, Ko J, Chung T, et al. Transcriptomic and histopathological analysis of cholangiolocellular differentiation trait in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Liver Int*, 2018, 38(1): 113-24.
14. Cardinale V, Carpino G, Reid L, et al. Multiple cells of origin in cholangiocarcinoma underlie biological, epidemiological and clinical heterogeneity[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2012, 4(5): 94-102.
15. Aishima S, Oda Y. Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(2): 94-100.
16. Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, et al. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes[J]. *Hepatology*, 2012, 55(6): 1876-1888.
17. Yu T, Yuan R, Chen Y, et al. Viral hepatitis is associated with intrahepatic cholangiocarcinoma with cholangiolar differentiation and N-cadherin expression[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(6): 810-819.
18. Yeh Y, Lei H, Chen M, et al. C-reactive protein (CRP) is a promising diagnostic immunohistochemical marker for intrahepatic cholangiocarcinoma and is associated with better prognosis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(12): 1630-1641.
19. Borger D, Tanabe K, Fan K, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping[J]. *Oncologist*, 2012, 17(1): 72-79.
20. Chan-On W, Nairismägi M, Ong C, et al. Exome sequencing identifies distinct mutational patterns in liver fluke-related and non-infection-related bile duct cancers[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1474-1478.
21. Farshidfar F, Zheng S, Gingras M, et al. Integrative genomic analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct IDH-mutant molecular profiles[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(11): 2780-2794.
22. Jiao Y, Pawlik T, Anders R, et al. Exome sequencing identifies frequent inactivating mutations in BAP1, ARID1A and PBRM1 in intrahepatic cholangiocarcinomas[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1470-1473.
23. Kipp B, Voss J, Kerr S, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cholangiocarcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(10): 1552-1558.
24. Ross J, Wang K, Gay L, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing[J]. *Oncologist*, 2014, 19(3): 235-242.
25. Wang P, Dong Q, Zhang C, et al. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas[J]. *Oncogene*, 2013, 32(25): 3091-3100.
26. Brat D, Verhaak R, Aldape K, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas[J]. *N Engl J Med*, 2015,

- 372(26): 2481-2498.
27. Borad M, Champion M, Egan J, et al. Integrated genomic characterization reveals novel, therapeutically relevant drug targets in FGFR and EGFR pathways in sporadic intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(2): e1004135.
 28. Churi C, Shroff R, Wang Y, et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115383.
 29. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9): 1003-1010.
 30. Sia D, Losic B, Moeini A, et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PPHLN1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6087.
 31. Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1427-1434.
 32. Tang A, Cruite I, Sirlin C. Toward a standardized system for hepatocellular carcinoma diagnosis using computed tomography and MRI[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 7(3): 269-279.
 33. Couluarn C, Cavard C, Rubbia-Brandt L, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinomas exhibit progenitor features and activation of Wnt and TGF β signaling pathways[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(9): 1791-1796.
 34. Ferrone C, Ting D, Shahid M, et al. The ability to diagnose intrahepatic cholangiocarcinoma definitively using novel branched DNA-enhanced albumin RNA in situ hybridization technology[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(1): 290-296.
 35. Akiba J, Nakashima O, Hattori S, et al. Clinicopathologic analysis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma according to the latest WHO classification[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(4): 496-505.
 36. Brunt E, Aishima S, Clavien P, et al. cHCC-CCA: consensus terminology for primary liver carcinomas with both hepatocytic and cholangiocytic differentiation[J]. *Hepatology*, 2018, 68(1): 113-126.
 37. Doyle L, Fletcher C, Hornick J. Nuclear expression of CAMTA1 distinguishes epithelioid hemangioendothelioma from histologic mimics[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(1): 94-102.
 38. Antonescu C, Le Loarer F, Mosquera J, et al. Novel YAP1-TFE3 fusion defines a distinct subset of epithelioid hemangioendothelioma[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2013, 52(8): 775-84.
 39. Errani C, Zhang L, Sung Y, et al. A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangioendothelioma of different anatomic sites[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2011, 50(8): 644-653.
 40. Flucke U, Vogels R, De Saint Aubain Somerhausen N, et al. Epithelioid hemangioendothelioma: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of 39 cases[J]. *Diagn Pathol*, 2014, 9: 131.
 41. Estrella J, Othman M, Taggart M, et al. Intrahepatic growth of liver metastases: clinicopathologic features, prevalence, and outcome[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(10): 1571-1579.
 42. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, et al. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(9): 512-522.
 43. Weber S, Ribero D, O'reilly E, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(8): 669-680.
 44. Cai Y, Cheng N, Ye H, et al. The current management of cholangiocarcinoma: a comparison of current guidelines[J]. *Biosci Trends*, 2016, 10(2): 92-102.
 45. Park J, Kim M, Kim K, et al. Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma without surgery, chemotherapy, or radiotherapy: a large-scale observational study[J]. *Gut Liver*, 2009, 3(4): 298-305.
 46. Razumilava N, Gores G. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(1): 13-21.
 47. Valle J, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(2): 391-398.
 48. Valle J, Wasan H, Palmer D, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(14): 1273-1281.
 49. Banales J, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA)[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(5): 261-280.
 50. Ahn D, Bekaii-Saab T. Biliary cancer: intrahepatic cholangiocarcinoma extrahepatic cholangiocarcinoma gallbladder cancers: classification and therapeutic implications[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(2): 293-301.
 51. Geynisman D, Catenacci D. Toward personalized treatment of advanced biliary tract cancers[J]. *Discov Med*, 2012, 14(74): 41-57.

本文引用：李昊昱, 李俊, 沈锋. 肝内胆管癌常见分型方法及诊治回顾[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(5): 1123-1128. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.035

Cite this article as: LI Haoyu, LI Jun, SHEN Feng. Retrospect of common typing methods and diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(5): 1123-1128. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.035